

オマリズマブが有効であった 重症持続型気管支喘息の1例

かつ へ すすむ
勝 部 晋

キーワード：オマリズマブ，重症持続型気管支喘息，全身性ステロイド薬

要 旨

症例は66歳女性。重症持続型気管支喘息でプレドニゾロン 5 mg/日内服，高用量吸入ステロイド，モンテルカストを中心とする加療にても症状のコントロール不良であり頻回に全身性ステロイド薬の追加投与を行ってきた。血清総 IgE 値は 74 IU/ml，特異的 IgE 抗体検査でヤケヒョウヒダニがクラス 2 であった。オマリズマブ 150 mg/回を 4 週毎で投与した。PEF (peak expiratory flow) は投与後 2 日目より上昇し咳嗽，呼吸困難などの臨床症状は著明に改善した。ACT (asthma control test) はオマリズマブ投与後 1 年にわたって 23 点以上を維持した。定期外受診はほとんどなくなり，全身性ステロイド薬の追加投与はオマリズマブ投与後 1 年間行わなかった。重症持続型気管支喘息にオマリズマブが奏功した症例と考えられた。

はじめに

気管支喘息は気道の炎症，可逆性の気道狭窄と気道過敏性の亢進がその病態の本質であると考えられている。治療としては，わが国の「喘息予防・管理ガイドライン 2009」(JGL 2009) では吸入ステロイド薬 (ICS) を中心としてさまざまな長期管理薬の使用が推奨されている¹⁾。ICS の普及によって多くの喘息患者の喘息症状の改善や，救急外来の受診頻度および喘息増悪による入院頻

度が減少している。しかし高用量の ICS と種々の長期管理薬を併用してもコントロール不良な重症持続型喘息も存在する。ヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体であるオマリズマブはこのような難治性喘息でアレルギーの関与がある場合の選択肢として最近注目されている。

オマリズマブは遊離 IgE の 3 番目の C 領域である C₃ に結合することにより高親和性 IgE 受容体と IgE の結合を阻害し²⁾，肥満細胞などでの IgE を介した反応を抑制するとされている。臨床的にも急性増悪頻度の減少，喘息コントロールの改善が認められており³⁾JGL 2009 では治療ステップ 4 に含まれている¹⁾。

今回、重症持続型喘息にオマリズマブを使用し自覚症状の著明な改善をみた症例を経験したので若干の文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

症例：66歳 女性
 主訴：咳嗽 喘鳴
 既往歴：48歳より気管支喘息に罹患。高血圧，骨粗鬆症で加療中。
 家族歴：特記すべきことなし。
 生活歴：喫煙歴なし，ペット飼育歴なし。
 現病歴：18年前より気管支喘息と診断され加療を開始された。コントロールが不良であったため吸入ステロイド (ICS) に加えてプレドニゾロン 5 mg/日を15年前より内服し治療を受けていた。当院には2006年6月13日に初診となり，以降加療を継続している。しかし，喘息症状は不安定で，3か月に1度程度は発作のためプレドニゾロン 30 mg/日を数日～14日ほど追加投与していた。また，日常的に測定している PEF も変動が著明であった。下記に記すように本邦の喘息ガイドラ

インにおけるステップ4の治療を行われているにも関わらず，喘息症状を認めていたため，2010年7月2日よりオマリズマブ 150 mg/回 (血清総 IgE 値と体重より算出) の投与を4週間毎で開始した。

使用薬：プレドニゾロン 5 mg/日，モンテルカスト 10 mg/日，テオフィリン除放剤 600 mg/日，ツロブテロール貼付薬 2 mg/日，ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (BDP-HFA) 吸入 800 μg/日

現症：身長 146.3 cm，体重 57.0 kg，体温 36.0 ，血圧 138/68 mmHg，SpO₂ 96% (室内気)，呼吸音は呼気時に wheeze 聴取，心雑音なし。

血液等検査所見 (表1) 血清総 IgE 値は 74 IU/mL，特異的 IgE 抗体検査でヤケヒョウヒダニ (Mite) がクラス2であった。

臨床経過 (図1)：オマリズマブ投与後より咳嗽，呼吸困難などの臨床症状は改善し7日後には「胸部のつまった感じがとれた」との患者の表現もあった。それに伴い PEF もオマリズマブ投与後2日目より 30 L/min 上昇し 430 L/min まで改

表1 検査所見

(Hematology)		(Blood chemistry)		(Allergic examination)	
WBC	12100 /μl	AST	21 IU/L	Total IgE	74 IU/mL
Neut	80.2 %	ALT	18 IU/L	Allergen-specific IgE (class)	
Lym	7.9 %	LDH	296 IU/L	Mite	0.88 Ua/ml (2)
Eos	5.9 %	ALP	185 IU/L	Japanese cedar	<0.34 Ua/ml (0)
Baso	0.1 %	Alb	3.9 g/dl	Japanese cypress	<0.34 Ua/ml (0)
Mono	5.9 %	T-Bil	0.5 mg/dl	Mugwort	<0.34 Ua/ml (0)
RBC	382 × 10 ⁴ /μl	BUN	13.9 mg/dl	Candida	<0.34 Ua/ml (0)
Hb	13.4 g/dl	Cre	0.64 mg/dl		
Ht	41.6 %	CRP	0.3 mg/dl		
Plt	25.4 × 10 ⁴ /μl				
(Urinalysis)					
Protein	(-)				
Glucose	(-)				
Occult blood	(+)				

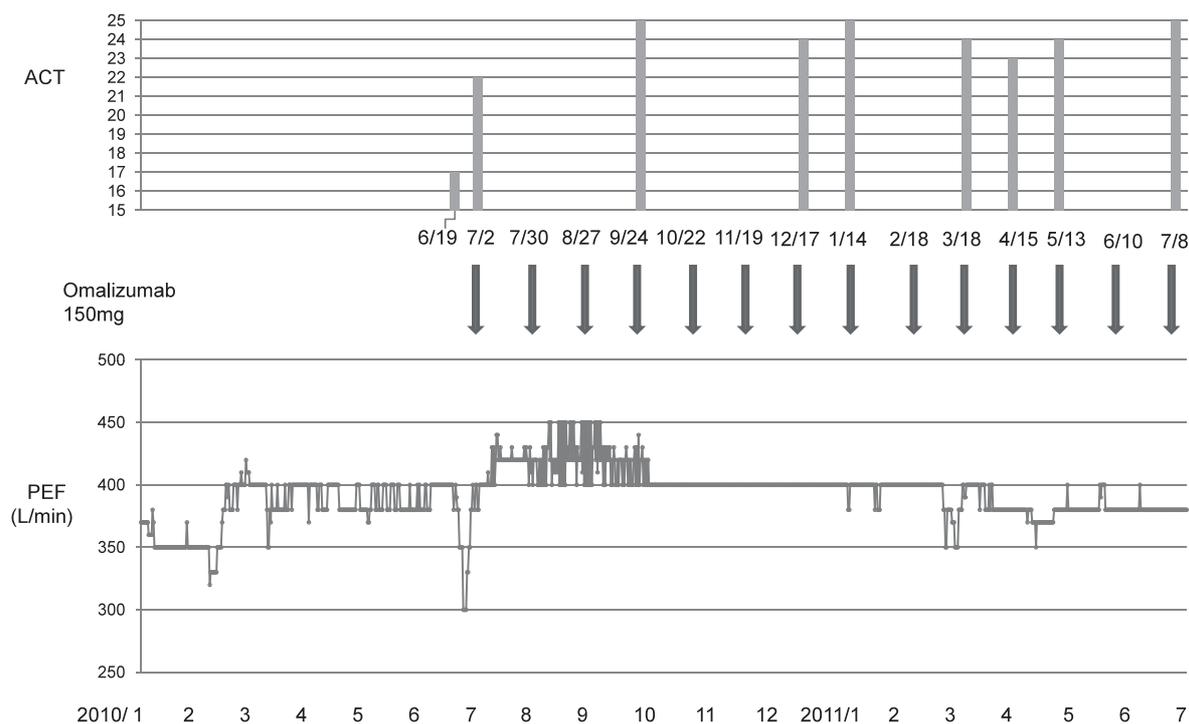


図1

善した。良好な時には 450 L/min まで増加することもあったが、2010年10月頃からは 400 L/min で安定した状態が続いた。その後は、感冒時には 350 L/min まで低下することはあるが、それ以上の低下は認められない。

ACT は2010年7月2日の初回オマリズマブ投与日には22点であったが、2010年9月24日は25点まで改善した。以降、1年間に渡って23点以上を継続している。呼吸機能検査ではオマリズマブ投与前の2010年5月28日は FVC 1.8 L, FEV1.0 1.24 L であった。開始後2010年8月27日は FVC 1.91 L, FEV1.0 1.41 L, 2010年11月19日は FVC 2.03 L, FEV1.0 1.49 L まで改善した。

2010年8月27日からツロブテロール貼付薬 2 mg を中止した。以降も症状が安定していたので2011年1月14日より BDP-HFA を 600 μ g/日に減量した。そして、2月18日には 400 μ g/日まで減量できた。ただし、経口ステロイドのプレドニ

ゾロン 5 mg/日は持続して使用していた。

その後、2011年3月には上気道感染症があり体動時の呼吸困難が一時的に出現し、PEF も 350 L/min まで低下したが、従来施行していた経口や点滴による全身性のステロイド薬の追加投与を行わずに日常生活が送れた。その後、PEF は 400 L/min 前後で推移し、呼吸機能は2011年7月8日に FVC 1.77 L, FEV1.0 1.25 L とオマリズマブの開始前と比較し著明な改善は認められなかったが、自覚症状はほとんどなくなり、ACT も 24 ~ 25点と高値で安定した。

考 察

日本の喘息予防・管理ガイドライン (JGL) では高用量の吸入ステロイド薬、ならびに長時間作用性 2刺激剤 (LABA), ロイコトリエン受容体拮抗薬, テオフィリン徐放剤を使用するステップ4の治療にもかかわらずコントロールがで

きない場合最重症持続型喘息と位置付けられている。これは喘息患者全体の7.7%位に相当するといわれている⁴⁾。オマリズマブはこうした重症難治性喘息に有効性があるとされている。

オマリズマブは、16週投与された第 相試験で PEF の改善と増悪リスクの低下が提示された⁵⁾。また、日常臨床においてコントロール不良な重症持続型喘息患者に投与して1秒量や PEF が改善した³⁾との報告がある。オマリズマブは2002年に豪州で最初に認可され、我が国においても2009年の3月からその使用が可能となっている⁶⁾。ただし、適応基準が厳しく、高用量の吸入ステロイド薬とそれ以外の複数の抗喘息薬を使用しているにもかかわらず喘息コントロールが十分でない患者において、通年性の吸入抗原に対して陽性反応を示し、体重および初回投与前血清中総 IgE 値が投与量換算表で定義される基準を満たす場合のみ使用が可能である。本症例では、オマリズマブ投与前には、経口ステロイド薬を継続的に投与されているにも関わらず、3か月に1度ほど全身性ステロイド薬の追加投与を必要としていた。血清総 IgE 値は 74 IU/mL でかつ特異的 IgE 抗体に関して通年性吸入抗原 (ヤケヒョウヒダニ) が陽性反応を示したことより、当薬剤の適応基準に合致していると判断した。

本症例では PEF や呼吸機能において改善傾向が認められてはいるが著明な改善を呈した印象は感じられなかった。一方、呼吸困難や咳嗽、胸部圧迫感などの自覚症状に関しては著明に改善を示した。また、ACT スコアはオマリズマブ使用開始以降常に23点以上を維持した。また本症例では全身性ステロイド薬の追加投与が全くなかったことが特徴的であった。

高齢喘息患者においては気道リモデリングが進

行する為、気道可逆性が認められなくなってくる傾向があるとされている。オマリズマブは IgE を介する一連の炎症カスケードを抑制することによって有効性を発揮する薬剤である²⁾⁷⁾ため、直接的な気管支拡張作用がないゆえに呼吸機能検査だけではその効果が認められにくいことが考えられる。それゆえ実地臨床においては、オマリズマブの臨床効果判定として、患者の訴え、発作頻度や程度、呼吸機能検査などから医師が総合的に判断することが最も適切であると考えられている⁸⁾。本症例では全身性ステロイド薬の追加投与が全くなかったことならびに喘息症状の改善などを勘案して有効症例と判断した。

実際の臨床現場ではオマリズマブは大変高価な薬剤であるためその使用に関してはおのずから限定された症例のみとなる。したがって、投与前にその臨床効果が予測できればより望ましい使用が可能となる。Bousquet らの報告では、呼吸機能が低下している患者、高用量の ICS を使用している患者、前年度に救急受診歴のある患者などがオマリズマブの有効性予測因子として報告されている⁹⁾。しかし、我が国のデータでは、呼吸機能 (%FEV1) の残存している患者の方がオマリズマブの有効性が高いことが示されており¹⁰⁾、その結論を得るにはさらなる知見の集積が待たれる。オマリズマブは全身性の重大な副作用発現は極めてまれであるため、現段階におけるマリズマブオの導入に関しては、適応基準に合致していて経済的に可能ならば今回の症例のように実際に使用してみて対費用効果をも含めその効果を検証し、継続か中断かを検討していくのが一般的と考える。

本症例の今後の課題はオマリズマブの継続期間である。オマリズマブ長期投与の有効性は報告されており¹¹⁾。また長期投与後に投与を中断したあ

とも7割の症例で再燃を認めなかったとの報告もある¹²⁾。一方、オマリズマブの性質上、IgEの産生を永続的に抑制する薬剤ではないため、理論上では中止後にIgEを介するアレルギー性炎症の再出現が予想される。よって、いつまで継続すればいいのかという問題の結論は出ていない。したがって喘息症状が良好で安定した状態が長期間維持出来れば、一度中止して経過をみていくしかないと思われる。また投与間隔を延長していく方法も考えられるがそれに対するエビデンスもいまのところない。

もうひとつの課題は現在使用しているプレドニゾロン5mg/日の減量である。全身性ステロイド薬の長期使用の副作用として真菌、ウイルス、抗酸菌による日和見感染症、骨粗鬆症、白内障、緑内障などがあげられるので可能な限り減量することが好ましいが、ステロイド減量時に問題となる倦怠感、発熱、低ナトリウム血症などの副腎不全の問題もあり¹³⁾注意深く行いたい。

結 語

全身性ステロイド薬、ならびに高用量のICS、複数の抗喘息薬を使用しているにもかかわらず、頻回に喘息症状の悪化を認め全身性ステロイド薬の追加投与を必要としていた患者に抗IgE抗体のオマリズマブが有効であった症例を経験したので報告した。本薬剤は使用基準が厳しく高価であるため現在のところ使用できる患者が限定されている。しかしながら、従来の喘息治療薬とは作用機序の全く異なる画期的な薬剤と考えられる。それゆえ、使用できた個々の症例を詳細に解析していくことは今後の重症難治性喘息を考える上で重要なことと思われる。

謝 辞

本症例の報告にあたりご指導・ご助言を賜りました昭和大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科の田中明彦先生に深謝します。

文 献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン2009, 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修, 協和企画, 東京, 2009, p.109
- 2) Shields RL, Whether WR, Zioncheck K *et al*: Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 107: 308-312, 1995
- 3) Humbert M, Beasley R, Ayres J, *et al*. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 60: 309-316, 2005
- 4) 福富友馬ほか: 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 - 国立病院機構ネットワーク共同研究 - . *アレルギー* 59: 37-46, 2010
- 5) Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, *et al*: Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 14: 1156-1165, 2009
- 6) Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 35: 408-16, 2005
- 7) MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC *et al*: Down-regulation of Fc (epsilon) RI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 158: 1438-1445, 1997
- 8) Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert

- M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 66: 671-8, 2011
- 9) Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 125: 1378-86, 2004
- 10) 田中明彦, 木村輝明, 黒川真嗣, 松倉 聡, 横江琢也, 尾高美保, 山本義孝, 山本真弓, 渡部良雄, 大田 進, 本間哲也, 佐藤将之, 山口宗大, 大脇理子, 大西 司, 廣瀬 敬, 足立 満. オマリズマブの有効性を規定する因子に関する検討. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月, 東京
- 11) Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al: Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 26: 1285-1293, 2010
- 12) Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, et al: After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 65: 56-60, 2010
- 13) 片岡健介: 気管支喘息の治療薬 - 吸入薬に加える選択肢 経口, 静注ステロイド. *内科* 108: 421-424, 2011